

Aus der Transfusionszentrale des Klinikums
der Johannes-Gutenberg-Universität
(Leiterin: Ltd. Med. Direktorin Dr. A. Arndt-Hanser)
und der Abteilung für Hämatologie
(Leiter: Professor Dr. J. Fischer)
an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

GEN- UND HAPLOTYPFREQUENZ DES HL-A-SYSTEMS BEI 1291 BLUTSPENDERN DER MAINZER TRANSFUSIONSZENTRALE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
in den Medizinischen Fachbereichen

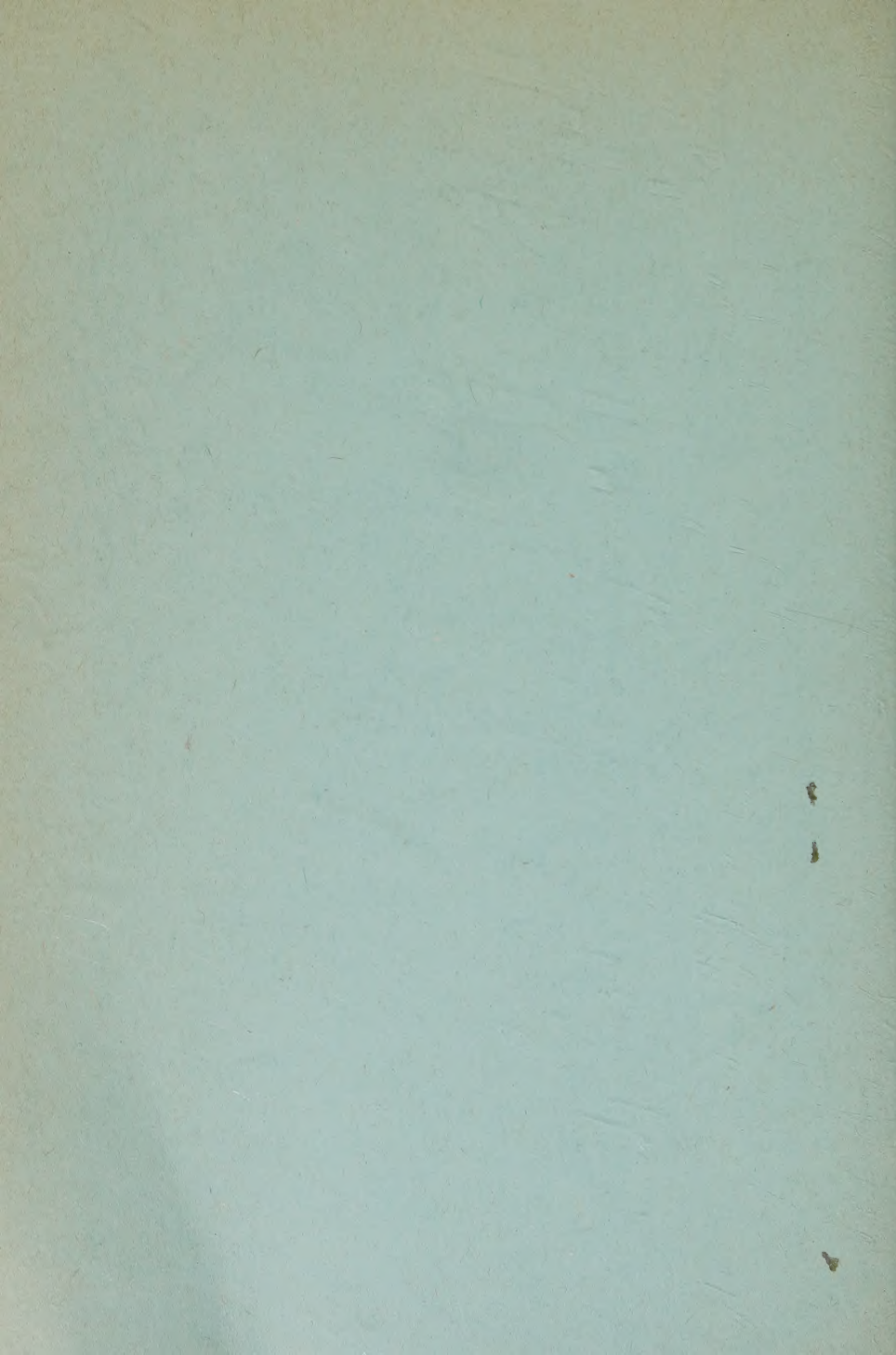
vorgelegt von

Ariane - Claudia Tzschope

aus Nürnberg

1976

Mainz 1975



Aus der Transfusionszentrale des Klinikums
der Johannes-Gutenberg-Universität
(Leiterin: Ltd. Med. Direktorin Dr. A. Arndt-Hanser)
und der Abteilung für Hämatologie
(Leiter: Professor Dr. J. Fischer)
an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

GEN- UND HAPLOTYPFREQUENZ DES HL-A-SYSTEMS BEI 1291 BLUTSPENDERN DER MAINZER TRANSFUSIONSZENTRALE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
in den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Ariane-Claudia Tzschoppe

aus Nürnberg

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. E. Straub

Referent: Professor Dr. med. J. Fischer

Korreferent: Professor Dr. med. W. Ohler

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. DAS HL-A-SYSTEM	2
1. Genetik des HL-A-Systems	2
2. Struktur und chemische Zusammensetzung	3
3. Vorkommen der HL-A-Antigene	4
4. Gewinnung von HL-A-Antiseren	5
5. Die Bedeutung des HL-A-Systems	6
a) in der Transplantationsmedizin	6
b) bei der Durchführung von Transfusionen	8
c) in der Schwangerschaft	9
d) für die Paternitätsserologie	10
e) für populationsgenetische Untersuchungen	11
6. Beziehung zwischen dem Vorkommen bestimmter HL-A-Antigene und verschiedenen Krankheitsrisiken	12
7. Das HL-A-System und seine biologische Bedeutung	13
III. MATERIAL UND METHODE	15
A) Methoden zur Gewinnung der Lymphozytensuspension	16
B) Mikrolymphozytotoxizitätstest nach Terasaki (NIH)	17
C) Erklärung zur Nomenklatur	19
IV. EIGENE ERGEBNISSE	20
V. DISKUSSION	35
VI. ZUSAMMENFASSUNG	40
VII. LITERATURVERZEICHNIS	41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0089

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren nahm die Bedeutung von Organtransplantationen in der Medizin in starkem Ausmaß zu, zumal sich damit ungeahnte Möglichkeiten der bisher aussichtslosen Heilung organisch schwer geschädigter Patienten eröffneten. Gleichzeitig wuchs damit das Interesse an der Erforschung des HL-A-Systems (Human Leucocyte Antigen), das als Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen bei der Abstoßung von Transplantaten eine entscheidende Rolle zu spielen schien. Erst in letzter Zeit erforschte man auch mögliche Assoziationen zwischen dem HL-A-System und Krankheiten, seine Bedeutung bei Transfusionsreaktionen, sowie seine Verwendung in der Anthropologie für populationsgenetische Untersuchungen. Auch für die Paternitätsbegutachtung hat die Bestimmung der HL-A-Merkmale gerade in letzter Zeit große Bedeutung erlangt.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Untersuchung der Gen- und Haplotypfrequenzen bei annähernd 1300 Blutspendern aus dem Einzugsgebiet der Transfusionszentrale der Mainzer Universitätskliniken.

II. DAS HL-A-SYSTEM

1. Genetik des HL-A-Systems

Seit dem 4. internationalen Workshop 1970 in Los Angeles besteht eine allgemeine Übereinstimmung darin, daß das HL-A-System von 2 eng gekoppelten Genorten (Loci) eines autosomalen Chromosoms gesteuert wird, dem LA - oder 1. Locus und dem FOUR - oder 2. Locus. Jeder dieser beiden Loci wird durch eine Serie alternativer Allele repräsentiert, wobei jedes Gen codominant vererbt wird (8, 48, 55, 70, 100). Bei einem Individuum können maximal vier verschiedene Antigene gefunden werden, zwei auf dem 1. Genlocus und zwei auf dem 2. Genlocus. Von diesen stammt je ein Merkmal des 1. und 2. Locus (=Haplotyp) vom Vater und von der Mutter (14, 58). Familienuntersuchungen haben gezeigt, daß es bei der Vererbung fast immer zu einer Kopplung eines Merkmals der LA-Serie mit einem Merkmal der FOUR-Serie kommt. Die HL-A-Chromosomenregion wird also "en bloc" vererbt. Diese Vererbungseinheit bezeichnet man als Haplotyp (4, 72).

Die Rekombinationsfrequenz (d.h. das Auftreten eines Crossing-overs zwischen den beiden Genloci) ist sehr selten und wurde von Svejgaard et al. auf ca. 0,8 % geschätzt (37, 76, 103). Bodmer et al. schließt aus einer Rekombinationsfrequenz von ca. 1 %, daß mehr als rund 200 Cistrons zwischen den HL-A-Loci liegen, und daher die beiden HL-A-Serien auf gesonderten Cistrons vorkommen. Zwischen den beiden Loci ist also Platz für mehrere Hundert struktureller Gene (48). Bei dem H-2-System der Maus, das dem HL-A-System homolog zu sein scheint, sind in diesem Bereich die Immunantwortgene (Ir) untergebracht. Die Kopplung einiger Krankheits-

-risiken mit bestimmten HL-A-Antigenspezifitäten könnte dafür sprechen, daß auch beim Menschen hier die Immunantwortgene dazwischenliegen (11, 46, 66).

Bis heute sind mehr als 30 HL-A-Spezifitäten identifiziert worden, die alle sehr gut mit dem 2 - Locus - Konzept übereinstimmen. Neuere Untersuchungen haben die Existenz eines dritten HL-A-Locus möglich erscheinen lassen. Bisher wurden aber nur wenige Seren mit AJ-Antigen oder anderen Antigenen gefunden, die Determinanten darstellen, die nicht auf den Molekülen vorkommen, die die Spezifitäten der ersten und zweiten Serie tragen (57, 58, 91, 98, 99).

Es sind sowohl auf dem LA- als auch auf dem FOUR-Locus (in neuerer Zeit werden die beiden Loci auch SD1- und SD2- Locus genannt, d.h. serologisch determinierter Locus 1 und 2) noch nicht alle Merkmale bekannt und serologisch nachweisbar. Wenn auf dem 1. oder 2. Locus nur ein Merkmal nachgewiesen wurde, kann man daher nicht ohne weiteres sagen, ob Homozygotie oder Heterozygotie vorliegt, weil auch ein noch unbekanntes Antigen vorliegen kann. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten kann man gegebenenfalls nur durch Familienuntersuchungen oder bei Einzelpersonen durch Wahrscheinlichkeitsberechnungen aufgrund von Familienuntersuchungen unterscheiden (4). Homozygotie durch Dosisuntersuchungen festzustellen, gelingt bisher noch nicht.

2. Struktur und chemische Zusammensetzung

Die HL-A-Antigene sind nach neuesten Untersuchungen auf der glycoproteinhaltigen Oberflächenmembran kernhaltiger Zellen und Thrombozyten lokalisiert (33). Die globulären

Proteine besitzen ein Molekulargewicht zwischen 50.000 und 60.000 und bestehen zu 92 % aus Protein und 8 % aus Neutralzucker (30, 33). Mittels Elektronenmikroskop und Immunofluoreszenztechnik konnte die Verteilung der HL-A-Antigene auf der Zellmembran von Lymphozyten beobachtet werden. Dabei zeigte sich, daß die HL-A-Antigene nicht gleichmäßig über die Zelloberfläche verteilt sind, sondern in Arealen angeordnet erscheinen (18, 33, 59, 86, 87). Bei Zugabe entsprechender Antikörper kam es jeweils zur Bildung sogenannter Cap - Formationen (Haubenbildung an einem Zellpol) des Antikörpers mit seinem korrespondierenden HL-A-Antigen, wobei alle Antigenstellen, die durch dasselbe Gen ausgeprägt waren, zusammen aggregierten (33, 59, 79, 85, 87). Durch weitere Versuche konnte man zeigen, daß jedes der vier HL-A-Gene für ein einziges Molekülprodukt verantwortlich ist, das multiple antigene Stellen besitzt (13, 18). Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß die HL-A-spezifischen Antigensitze auf getrennten Molekülen auf der Lymphozytenoberfläche liegen, wenn auch in enger Nachbarschaft (13, 65).

3. Vorkommen der HL-A-Antigene

Mittels verschiedener Methoden, unter anderen der erwähnten Immunofluoreszenztechnik, konnten die Lymphozytenantigene auf allen menschlichen kernhaltigen Zellen des Bluts und des Knochenmarks nachgewiesen werden (60). In gleicher Weise gelang der Beweis, daß diese Antigenstrukturen auf allen Vorläufern der Erythrozyten und auch noch auf den Reticulozyten vorhanden sind, während sie auf reifen Erythrozyten fehlen (47, 60). Kourilsky und Silvestre sind dabei der Ansicht, daß das Verschwinden dieser Antigene

auf der Erythrozytenmembran mit dem Verschwinden der Polyribosomen zusammenzugehen scheint, die für die aktive Erneuerung der HL-A-Antigene auf der Zellmembran verantwortlich gemacht werden müssen (60). Die Ergebnisse von Untersuchungen durch Singal et al. (96) beweisen das Vorkommen von HL-A-Antigenen auf Spermatozoen. Dabei wurde auch von Fellous und Dausset vermutet, daß auf der Spermatozoenmembran nur das haploide Genom ausgeprägt ist (36, 42). Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von HL-A-Antigenen in menschlichem Gewebe zeigen das Vorhandensein in unterschiedlicher Qualität. So konnte beispielsweise in der Milz, Leber und Niere ein besonders hoher Anteil beobachtet werden, während beim Herzen ein relativ niedrigerer Prozentsatz festgestellt wurde (30, 33).

4. Gewinnung von HL-A-Antigenen

Gelangt ein Antigen in den Kreislauf eines Menschen, der dieses Antigen selbst nicht besitzt, so ist die Möglichkeit für die Bildung von Antikörpern gegeben. In gleicher Weise induzieren HL-A-Antigene die Bildung korrespondierender Antikörper in einem allogenen Organismus. Zu einer Immunisierung des Fremdorganismus kommt es durch Bluttransfusion, Schwangerschaften und Organtransplantationen. So wurden im Serum schwangerer Frauen 15 - 20 % lymphozytotoxischer Antikörper gefunden (17, 19, 20, 108). Nach Bachner wurde vermutet, daß es bei geschlechtsreifen Frauen bereits durch Spermienkontakt zu einer Sensibilisierung des Organismus kommen kann.

Zur Bestimmung der HL-A-Merkmale auf den Leukozyten werden möglichst monospezifische Antiseren benötigt. Diese

lassen sich am besten aus dem Blut schwangerer Frauen gewinnen. Schwangere werden während der Gravidität häufig durch HL-A-Antigene des heranwachsenden Feten sensibilisiert. Es sind HL-A-Antigene, die das Kind von seinem Vater geerbt hat, die die Mutter nicht besitzt und die daher Anlaß zur Antikörperbildung sein können. HL-A-Antisera können auch durch Leukozyteninjektionen an Versuchspersonen gewonnen werden. Allerdings bereitet das Auftreten von Kreuzreaktionen manchmal Schwierigkeiten für die Definition einzelner HL-A-Antigene. Kreuzreaktionen lassen sich durch das Vorkommen sogenannter "Broad" - Antikörper erklären, die mit verschiedenen allelen Produkten reagieren, da sie in dieser "Broad"-Spezifität enthalten sind (33, 36, 73, 100).

5. Die Bedeutung des HL-A-Systems

a) in der Transplantationsmedizin

Die Bedeutung des HL-A-Systems für die Transplantation konnte experimentell durch die verlängerte Überlebenszeit von Hauttransplantaten bei HL-A-identen Geschwistern gezeigt werden (48, 58). So konnte Cepellini et al., sowie Amos et al. nachweisen, daß die Überlebensdauer von Hauttransplantaten vom Grad der genetischen Verwandtschaft zwischen Empfänger und Spender abhängt, wodurch dokumentiert wird, daß sich die Überlebenszeit in dem Maß verkürzt, in dem die Anzahl der zwischen Spender und Empfänger inkompatiblen Antigene ansteigt (4, 33, 34, 46, 58, 74, 89, 93). Wie daraus ersichtlich, fungieren Leukozytenantigene als Transplantationsantigene und spielen so auch bei der immunologischen Spenderauswahl eine bedeutende Rolle (4, 36, 75). Weitaus die größte Erfahrung mit der Spender-

-auswahl nach HL-A-Kriterien liegen bei der Nierentransplantation vor (4, 56, 71), wobei folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden: Kompatibilität im ABO-System, weitgehende Identität im HL-A-System, sowie das Fehlen lymphocytotoxischer Antikörper im Serum des potentiellen Nierenempfängers (4, 34, 71, 73, 76, 81). Nun ist es aber wegen des extremen Polymorphismus des HL-A-Systems äußerst schwierig, unter nicht verwandten Personen einen kompatiblen Spender zu finden, der weitgehend die genannten Voraussetzungen erfüllt. So wird die häufigste Genkonstellation (HL-A 1, 3,7,8) unter 1000 Personen lediglich ein einziges Mal gefunden (101). Aufgrund dieser Tatsache wurden zentrale Institute wie Euro - und Scandiatransplant zur Speicherung sämtlicher notwendigen Daten von potentiellen Empfängern eingerichtet (4, 33, 56, 90). Trotz Berücksichtigung der genannten Auswahlkriterien kommt es bei ca. 6 % der Transplantationen zu einer Abstoßungsreaktion, ohne daß eine erkennbare Inkompatibilität vorliegt (33). Diese Tatsache läßt das Vorliegen anderer an der Transplantatabstoßung beteiligter Antigene vermuten. In dem sogenannten MLC-Test (MLC = Mixed lymphocyte culture) besitzt man als Abstoßungsreaktion in vitro einen guten Hinweis auf die zu erwartende Immunreaktion in vivo (4, 16, 77, 92). Das Prinzip des MLC-Testes besteht darin, daß die Lymphozyten potentieller Spender-Empfängerpaare gemeinsam in vitro kultiviert werden. Durch einen antigenen Reiz werden die Lymphozyten zu starker Proliferation angeregt (= stimuliert) und erhalten dabei ein blastenähnliches Aussehen. Bei der Zellteilung wird

neue DNS synthetisiert. Durch einen DNS-Inhibitor kann jeweils eine der beiden Zellpopulationen an der Proliferation gehindert werden. Dadurch besteht die Möglichkeit mittels radioaktiv-markierter DNS-Bausteine die Stimulierung der nicht vorbehandelten, noch vermehrungsfähigen Zellen auf den antigenen Reiz der gehemmten Zellen zu beobachten. 90 % aller HL-A-identischen nicht verwandten Individuen zeigen in der MLC eine Stimulation. Lediglich 10 % reagieren nicht gegeneinander, d.h. sie sind genotypisch im HL-A- und MLC- System identisch. Die Befunde, daß nicht verwandte Individuen mit einer bestimmten HL-A-Kombination meist mit verschiedenen MLC-Kombinationen gekoppelt sind, sowie die Ergebnisse aus Familienanalysen sprechen dafür, daß der MLC-Locus eng gekoppelt mit dem HL-A-Locus auf demselben Chromosom liegt (4, 39, 40, 78, 105).

b) bei der Durchführung von Transfusionen

Eine Bluttransfusion ist eine Transplantation von Zellen zwischen zwei nicht verwandten Individuen. Durch vorausgegangene Transfusionen können HL-A-Antigene übertragen worden sein, die der Empfänger selbst nicht besitzt. Diese können Anlaß zur Sensibilisierung, d.h. zur Bildung von HL-A-Antikörpern sein und dann bei weiteren Transfusionen zu Fieberreaktionen führen. Es kommt hier meist zur Bildung polyspezifischer HL-A-Antikörper, da bei der Individualität des HL-A-Systems durch Transfusionen meist auch verschiedene, dem Empfänger fremde HL-A-Antigene übertragen werden (4, 58, 73, 74). Durch wiederholte Blutübertragungen eines inkompatiblen HL-A-Antigens werden Antikörper mit abnehmender Spezifität

gebildet, d.h. diese Antikörper können auch mit Antigenen reagieren, die mit dem sensibilisierenden Antigen nur nahe verwandt, jedoch nicht identisch sind. Aus diesem Grund sollte man bei chronisch Nierenerkrankten mit sekundärer Anämie als potentiellen Transplantatempfängern sehr zurückhaltend in der Durchführung von Vollbluttransfusionen sein (46, 109). Auch bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten nicht verwandter Spender (z.B. bei aplastischer Anämie, Thrombozytopenie und Leukämie) kommt es beim Empfänger zur Sensibilisierung und damit zur Bildung von HL-A-Antikörpern, die die Überlebenszeit der transfundierten Thrombozyten verkürzen und damit die Thrombozytensubstitution erfolglos machen (4, 16, 44, 73, 105, 111, 112).

c) in der Schwangerschaft

Das Auftreten lymphozytotoxischer Antikörper während der Schwangerschaft könnte für Feten nachfolgender Schwangerschaften ein immunologisches Risiko darstellen. Es ist aber nachgewiesen, daß mütterliche HL-A-Antikörper im allgemeinen keinen schädigenden Einfluß auf den Feten haben, obwohl sie die Placenta passieren können, da sie IgG-Antikörper sind. Ebenso liegen keine überzeugenden Untersuchungsergebnisse für ein höheres Vorkommen von Totgeburten, Aborten oder angeborenen Anomalien im Zusammenhang mit dem Auftreten von HL-A-Antikörpern vor (1, 25, 58, 68, 82, 69, 83, 94). Trotz der meist bestehenden antigenen Verschiedenheit zwischen Mutter und Kind wird der Fetus während der Schwangerschaft nicht als fremd empfunden und abge-

-stoßen. Aus diesem Grund wurde von Bodmer die Vermutung geäußert, daß Mutter und Kind hinsichtlich der meisten Immunstimuli und Immunreaktionen wirkungsvoll voneinander getrennt sind durch die Trophoblastenschicht und das Decidugewebe, das die Trophoblasten umhüllt, und somit eine immunologische Barriere darstellen (1, 25, 67, 68, 92, 94). Dennoch konnte in Untersuchungen an Tieren festgestellt werden, daß die immunologische Verwandtschaft zwischen Mutter und Kind einen Einfluß nehmen auf Placentagröße, Größe des Feten und Dauer der Gestation (67).

Wie man bei Versuchen an Mäusen nachweisen konnte, ist die Sterilität mit dem Auftreten eines Allels auf dem sogenannten T-Locus assoziiert, der mit dem Haupthistokompatibilitätssystem eng gekoppelt ist. Da HL-A-Antigene auch auf den menschlichen Spermatozoen nachgewiesen werden konnten, muß man annehmen, daß die Gewebsantigene auch auf den weiblichen Gameten vorkommen. In Verbindung mit den erwähnten Tierversuchen liegt die Vermutung nahe, daß auch beim Menschen die Sterilität zum Teil ihre Erklärung in einer Assoziation mit einigen seltenen HL-A-Genkombinationen finden könnte (67).

d) für die Paternitätsserologie

Aufgrund des extremen Polymorphismus findet das HL-A-System auch in der Paternitätsserologie bei Vaterschaftsgutachten seine Anwendung. Von 100 fälschlich einer Vaterschaft bezichtigten Männern können etwa 80 allein mit Hilfe des HL-A-Systems ausgeschlossen werden. Berücksichtigt man auch die anderen Erbmerkmals-

-systeme (Erythrozyten- , Serum- und Erythrozytenenzym-Gruppen), so steigt die Ausschlußwahrscheinlichkeit auf 99,4 % an. In vielen Ländern wurde inzwischen das HL-A-System für die forensische Medizin zur Beurteilung von Vaterschaftsgutachten eingeführt (17, 53, 54, 58, 72, 73, 74).

e) für populationsgenetische Untersuchungen

Die großen Unterschiede in den Frequenzen der HL-A-Spezifitäten innerhalb verschiedener Rassen zeigen, daß dieses System für populationsgenetische Untersuchungen von größtem Interesse ist (64). Wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, kommt beispielsweise HL-A 1 nur bei der kaukasischen Bevölkerung vor (3, 5, 26, 80, 97), HL-A 2 ist bei der weißen Rasse häufiger anzutreffen als bei Negern, während die Frequenz von HL-A 9 bei Angehörigen der gelben Rasse signifikant höher ist als bei Weißen und Schwarzen (30, 73). Ebenso ist ein vermehrtes Auftreten von HL-A 9 bei Orientalen, Eskimos und Australiern nachgewiesen worden (30). Auch auf dem FOUR-Locus wurden deutliche Unterschiede in der Verteilung beobachtet: HL-A 7 und HL-A 8 ist bei der weißen Rasse zahlreicher als bei der gelben, bei der die Frequenz von HL-A 5 und W 10 sehr hoch ist. Bei Kaukasiern liegt der Anteil der noch unentdeckten Gene mit 2 % auf dem ersten und 8 % auf dem zweiten Locus relativ gering (4), während beispielsweise bei den Negern 14 % unentdeckte Gene auf dem ersten und 25 % auf dem zweiten Locus festgestellt wurden. Wie zahlreiche Untersuchungen ergaben, ist bei kleinen, abgeschlossenen Bevölkerungsgruppen die Homogenität der HL-A-Antigene meist erhöht.

Daher scheint die Chance, neue Gene zu entdecken, in isolierten Populationen wesentlich größer zu sein (30). Solche Bevölkerungsstudien können über die Häufigkeitsverteilung von HL-A-Antigenen in der Erdbevölkerung zur Klärung der verwandtschaftlichen Beziehung einzelner menschlicher Rassen beitragen (26, 30, 64). Daneben ist die unterschiedliche Antigenverteilung auch für solche Erkrankungen von Interesse, die sich durch Rasendisposition auszeichnen (30).

6. Beziehung zwischen dem Vorkommen bestimmter HL-A-Antigene und verschiedenen Krankheitsrisiken

Wie bereits erwähnt, konnte man einige Beispiele finden, die für eine Kopplung zwischen Krankheitsrisiko und bestimmten HL-A-Spezifitäten sprechen. So wurde bei einer Anzahl meist virus - oder autoimmunbedingter Krankheiten das Vorkommen spezieller Histokompatibilitätsantigene festgestellt. In Analogie zu den Beobachtungen, die zeigten, daß manche virusbedingten Leukämiearten bei Mäusen hauptsächlich dann auftreten, wenn bestimmte H-2-Gene vorliegen, wurde auch beim Menschen versucht, eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein einzelner HL-A-Merkmale und dem Auftreten von leukämischen Erkrankungen zu finden (73). Für die einzelnen Leukämieformen wurden dabei von verschiedenen Autoren unterschiedliche Korrelationen vermutet (30, 41, 45, 52, 62, 63, 73, 84, 88, 95, 106, 107, 113). Ein gesicherter Zusammenhang konnte zwischen Spondylitis ankylopoetica und dem Vorkommen von HL-A 27 nachgewiesen werden. Man kann heute sagen, daß Personen, die HL-A 27 besitzen, eine vielfach höhere Disposition für die Erkrankung an Morbus Bechterew aufweisen (4, 2, 28, 35, 64). Dies konnte auch durch Untersuchungen

an 600 Patienten in der Mainzer Transfusionszentrale bestätigt werden (9). Ähnliche Untersuchungen wurden bisher an verschiedenen Krankheitsbildern durchgeführt, beispielsweise an M. Hodgkin, Multipler Sklerose, Tumorerkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wobei die Korrelation dieser Krankheiten zu bestimmten Antigen-typen noch nicht sicher belegt ist und in der Literatur über teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse berichtet wird (4, 10, 22, 25, 30, 35, 43, 45, 49, 50, 61, 73, 81, 114). Es liegt die Vermutung nahe, daß bestimmte HL-A-Antigenstrukturen möglicherweise über die Resistenz und Anfälligkeit gegenüber zahlreichen autoimmunen, infektiösen und neoplastischen Erkrankungen entscheiden (64).

7. Das HL-A-System und seine biologische Bedeutung

Da die Transplantatabstoßung kaum als physiologische Funktion der HL-A-Antigene angesehen werden kann, ergibt sich die Frage nach der biologischen Bedeutung eines solch komplexen immungenetischen Systems. Der Polymorphismus des menschlichen HL-A-Systems stellt wahrscheinlich eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der physiologischen Identität eines multizellulären Organismus dar (30). Die antigenen Strukturunterschiede auf der Zelloberfläche mutierter oder neoplastischer Zellen sind ein ständiger Stimulus für die rasche Erkennung und Elimination solcher Zellen (31). Somit dürfte das HL-A-System neben der beschriebenen Bedeutung bei Transplantation, Transfusion, Vaterschaftsgutachten und populationsgenetischen Untersuchungen, sowie dem Zusammenhang mit einzelnen Erkrankungen vor allen Dingen be-

-deutungsvoll für die Entwicklung von Zell-zu-Zell-Erkennungssystemen zur Differenzierung und Morphogenese multi-zellulärer Organismen sein (4, 6, 15, 12, 25, 33, 45, 48, 58, 74).

III. MATERIAL UND METHODE

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Lymphozytenantigene (HL-A-Merkmale) von 1291 Blutspendern aus dem Raum Mainz typisiert. Als Testseren verwendeten wir ausschließlich lyophilisierte Seren der Firmen Behring und Biotest, sowie Seren der Transfusionszentrale Mainz. Mit insgesamt 50 Seren konnten wir 19 verschiedene Antigen-spezifitäten nachweisen:

LA - Locus : HL-A 1, HL-A 2, HL-A 3, HL-A 9, HL-A 10,
HL-A 11, HL-A 28, W 29

FOUR - Locus: HL-A 5, HL-A 7, HL-A 8, HL-A 12, HL-A 13,
HL-A 14, HL-A 17, HL-A 27, W 5, W 15, W 22.

Um die serologische Definition möglichst sicherzustellen, wurden mindestens zwei Antiseren für jede HL-A-Spezifität verwendet. Für die Antigene HL-A 28 und W 22 standen uns nur Seren zur Verfügung, die gleichzeitig auch einen Antikörper gegen HL-A 2 bzw. HL-A 7 enthielten. Bei den Antikörpern Anti- HL-A 28 und Anti- W 22 handelt es sich um kreuzreagierende Antikörper, die mit mehreren Spezifitäten reagieren. Für die Antigene HL-A 2 und HL-A 7 besaßen wir außerdem monospezifische Seren. Die Spezifitäten HL-A 28 und W 22 konnten wir daher an HL-A 2 bzw. HL-A 7 negativen Individuen nachweisen. Für die Spezifitäten W 5 und W 15 erhielten wir erst später Antiseren, so wurden nur 953 Spender auf diese Antigene untersucht. 176 Spender typisierten wir auf die HL-A-Spezifität W 29.

Die lyophilisierten Seren wurden mit Aqua dest. gelöst. Plastikkomern mit 6 x 10 Vertiefungen (Kammern der Fa. Greiner) wurden mit ca. 4 ml Öl gefüllt (Ondina-Öl, Shell).

In jede Kammer wurden mit einer Hamilton- Mikroliterspritze jeweils 10 verschiedene Seren gespritzt, pro Vertiefung 0,5 Mikroliter. Ein Untersuchungssatz für jeweils 6 Spender bestand aus 5 Greiner-Kammern. Die so vorgeimpften Platten konnten tiefgefroren bei -80°C bis zum Gebrauch der Seren aufbewahrt werden, maximal 2 - 3 Monate.

A) Methoden zur Gewinnung der Lymphozytensuspension

I. 10 ml Venenblut werden mit ca. 15 Glasperlen ($\varnothing$ 2 mm) 15 Minuten lang in einem Glasröhrchen rotiert. Das so defibrinierte Blut wird mit 2 ml Dextranlösung versetzt (5 % Dextran, MG 250.000, gelöst in NaCl), gemischt und zunächst 25 Minuten schräg, anschließend weitere 10 Minuten senkrecht ins Wasserbad (37°C) gestellt, wobei ein Großteil der Erythrozyten absinkt. Der Zylinder einer 10 ml- Plastikspritze wird etwa zur Hälfte mit locker gezupfter Watte gefüllt. Mittels einer Pasteurpipette wird der Leukozyten-haltige Überstand der dem Wasserbad entnommenen Röhrchen in die präparierten Spritzenzylinder gegeben. Bei der folgenden Inkubation im Brutschrank (30 Minuten bei 37°C) bleiben die Granulozyten und ein Teil der Thrombozyten und Erythrozyten in der Watte hängen, während die Lymphozyten durchfiltrieren. Nun werden die Spritzen nicht allzu fest ausgepreßt und das filtrierte Serum vorsichtig auf 2,5 ml Lymphoflot überschichtet. Zentrifugiert wird 15 Minuten bei 150 G. Die restlichen Erythrozyten sinken zu Boden, während sich die Lymphozyten zu einem milchig-trüben Ring zwischen dem Plasma und dem Flotationsmittel ansammeln. Der Lymphozytenring wird in ein Röhrchen abgehoben und zweimal je 5 Minuten bei 150 G in 4 ml Hankscher

Lösung gewaschen. Die Lymphozyten bleiben als weißer Knopf am Boden des Röhrchens. Der Überstand wird abpipettiert und die Lymphozyten in 2 - 4 Tropfen Hankscher Lösung aufgeschwemmt, so daß man eine endgültige Zellzahl von ca. 2000 Zellen pro Mikroliter erhält.

II. Mit Heparin bestäubte Plastikröhrchen werden mit etwa 10 ml Venenblut gefüllt. Weiterbehandlung wie bei I. Die Thrombozyten werden beim Waschen mit Hankscher Lösung und Zentrifugation bei 50 G mit dem Überstand abpipettiert (20).

III. 10 ml Venenblut werden mit etwa 15 Glasperlen 15 Minuten lang in einem Glasröhrchen rotiert. Das defibrinierte Blut wird über die gleiche Menge Lymphoflot rapid geschichtet und 20 Minuten lang bei 150 G zentrifugiert. Es bildet sich wiederum ein weißer Lymphozytenring, der wie zuvor bei I weiterbehandelt wird.

Die Methode I ist die schonendste und kann auch bei kranken Personen verwandt werden. Zunächst wendeten wir nur Methode I an, später auch die beiden anderen Methoden. Methode zwei hat den Vorteil, daß man das in die Heparin- bestäubten Röhrchen abgenommene Blut über Nacht stehen lassen und verschicken kann. Methode III ist die schnellste und bekam zuletzt den Vorzug, zumal die gewonnene Lymphozytensuspension genauso rein war wie bei Methode I.

B) Mikrolymphozytotoxizitätstest nach Terasaki (NIH)

0,5 Mikroliter Lymphozytensuspension wird zu der gleichen Menge Serum in die vorgeimpften Platten

gespritzt und 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Je 3 Mikroliter Kaninchenkomplement (lyophilisiertes Komplement der Fa. Behring) werden zugegeben und 60 Minuten bei Zimmertemperatur belassen. Anschließend färbt man die Zellen mit 3 Mikroliter Eosin-Gamma (3-4 %ig, in Aqua dest. gelöst) an und läßt sie weitere 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen. Schließlich wird der Test durch Zugabe von 6 Mikroliter Formalin fixiert (8, 104).

Im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop erfolgt dann das Ablesen der Testreaktion. Findet der Antikörper des jeweiligen Testserums an der Lymphozytenoberfläche das ihm entsprechende HL-A- Antigen, so kommt es zu einer Antigen- Antikörper-Reaktion. Infolgedessen wird die Zellmembran durchlässig für den Farbstoff und es kommt zur Anfärbung dieser Zellen, die man dann als tote Zellen bezeichnet. Die lebenden, nicht angefärbten Zellen sind hell und leuchtend und lassen sich so leicht von den dunkel rot angefärbten und in ihrem Lumen größeren toten Zellen unterscheiden.

Der prozentuale Anteil der toten Zellen (= positiven Reaktion) wird mit einem bis vier Pluszeichen angegeben. Bis 10 % tote Zellen werden noch als negatives Ergebnis gewertet.

0	- 10 % tote Zelle =	Ø
10	- 20 %	+
20	- 50 %	++
50	- 75 %	+++
75	- 100 %	++++

C) Erklärung zur Nomenklatur

Die Bezeichnung HL-A erfolgte für die bisher sicher bestimmbaren Leukozytenantigene, während die Bezeichnung "W" nach dem 5. Histocompatibility Workshop 1972 lediglich ein Präfix, d.h. einen vorläufigen Arbeitsnamen für die Spezifitäten darstellt, die noch genauer identifiziert werden müssen (12, 115).

IV. EIGENE ERGEBNISSE

1291 nicht verwandte Blutspender aus dem Raum Mainz wurden auf 19 verschiedene HL-A-Spezifitäten untersucht. 8 Antigene gehören der LA-Serie und 11 der FOUR-Serie an. Die Anzahl der positiven Individuen und die Phänotypfrequenzen für die verschiedenen Antigene sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Aus der gefundenen Phänotypverteilung der HL-A-Spezifitäten wurden die Genfrequenzen nach folgenden zwei Methoden berechnet (8):

1. Mit der Bernsteinformel: $g = 1 - \sqrt{1 - f}$

Hierbei ist g = Genfrequenz und f = Phänotypfrequenz

2. Mit der Genzähl - Maximum - Likelihood - Methode nach der Modifizierung für ABO - ähnliche Systeme nach Yasuda und Kimura (113).

Die Genfrequenzen wurden für die Antigene der LA - und FOUR - Serie getrennt berechnet. Als Ausgangswerte für die Maximum - Likelihood - Methode wurden die Frequenzen genommen, die man mittels der Bernstein-Formel gefunden hat. In Tabelle 2 sind die Genfrequenzen nach beiden Methoden, sowie die Standardfehler aufgeführt. Dabei wurden die Standardfehler nach der bei Yasuda und Kimura angegebenen Formel berechnet (113). Es fällt bei unseren Untersuchungen eine gute Übereinstimmung der nach beiden Methoden berechneten Genfrequenzen auf. Die Unterschiede sind in keinem Fall größer als die Standardfehler. Unter X-LA und X-4 sind die Genfrequenzen der uns noch unbekannten oder von uns nicht nachweisbaren Antigene zusammengefaßt.

Tab. 1 Phänotypfrequenzen bei nicht verwandten Mainzer
Blutspendern

Serie	Antigen	Anzahl d. unter- suchten Fälle	Anzahl der posi- tiven Spender	Prozent
LA	HL-A 1	1291	350	27,11
	HL-A 2	1291	690	53,45
	HL-A 3	1291	403	31,22
	HL-A 9	1291	281	21,77
	HL-A 10	1291	149	11,54
	HL-A 11	1291	82	6,35
	HL-A 28	601 (1291-690)	20	3,33
	W 29	178	5	2,81
	Blank	1291	602	46,63
FOUR	HL-A 5	1291	190	14,72
	HL-A 7	1291	336	26,03
	HL-A 8	1291	237	18,36
	HL-A 12	1291	337	26,10
	HL-A 13	1291	102	7,90
	HL-A 14	1291	67	5,19
	HL-A 17	1291	143	11,08
	HL-A 27	1291	107	8,29
	W 5	953	159	16,68
	W 15	953	178	18,68
	W 22	955 (1291-336)	9	0,94
	Blank	1291	717	55,54

Tab. 2

HL-A Genfrequenzen

N		Antigenfrequenzen berechnet durch $p=1-\sqrt{1-f}$ Genzählmethode (113)		Standard- fehler
LA-Locus				
HL-A 1	1291	0,1462	0,1461	0,007238
HL-A 2	1291	0,3177	0,3255	0,010260
HL-A 3	1291	0,1706	0,1712	0,007785
HL-A 9	1291	0,1155	0,1167	0,006520
HL-A 10	1291	0,0595	0,0598	0,004734
HL-A 11	1291	0,0323	0,0324	0,003508
HL-A 28	601	0,0168	0,0168	0,003715
W 29	178	0,0141	0,0140	0,006269
X-LA		0,1273	0,1177	0,013620
FOUR - Locus				
HL-A 5	1291	0,0765	0,0776	0,005366
HL-A 7	1291	0,1399	0,1442	0,007198
HL-A 8	1291	0,0964	0,0972	0,005984
HL-A 12	1291	0,1404	0,1398	0,007093
HL-A 13	1291	0,0403	0,0402	0,003899
HL-A 14	1291	0,0263	0,0262	0,003167
HL-A 17	1291	0,0570	0,0573	0,004637
HL-A 27	1291	0,0423	0,0426	0,004013
W 5	953	0,0872	0,0884	0,006656
W 15	953	0,0982	0,0979	0,006986
W 22	955	0,0047	0,0047	0,001549
X - 4		0,1908	0,1839	0,013675

N = Anzahl der typisierten Individuen

f = Phänotypfrequenz

Genzählmethode - Maximum - Likelihood nach Yasuda und Kimura (1968)

Die Verteilung der Phänotypen im LA-Locus und in der FOUR-Serie ist in Tabelle 3 und 4 wiedergegeben. Zur Prüfung, ob auch unsere Beobachtungswerte mit dem inzwischen gültigen Genmodell übereinstimmen (Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (109), Kontrolle der Antigene durch multiple Allelenserien inkl. Blanks), haben wir die Erwartungswerte mit Hilfe der Genfrequenzen berechnet. Bei homozygoten Genkombinationen wurde die Genfrequenz (nach der Bernstein-Formel) quadriert und mit der Anzahl der untersuchten Spender multipliziert; bei Heterozygoten wurden die beiden Genfrequenzen der jeweiligen Antigene multipliziert, verdoppelt und ebenfalls mit der Spenderzahl multipliziert. (Homozygot: $p^2 \times 1291$; Heterozygot: $2pq \times 1291$). Da wir nicht unterscheiden können, ob Homozygotie oder Heterozygotie mit einem uns noch unbekannten Antigen vorliegt, wurden die Kombinationen mit Blank mit den Homozygoten zusammengefaßt. Weiterhin wurde in Tabelle 3 die Phänotypenkombination mit W 29 zu den X-LA- Kombinationen hinzugenommen, da nur 178 Spender auf diese Spezifität ausgetestet werden konnten, und wir die Homogenität des Untersuchungsmaterials erhalten wollten. Die Kombinationen HL-A 2, HL-A-28 konnten wir wegen der kreuzreagierenden Antikörper von HL-A 28 nicht nachweisen; so wurde diese Kombination zu der HL-A 2, X-LA- Kombination dazugerechnet. In Tabelle 4 wurde mit den Kombinationen der Antigene W 5 und W 15 entsprechend vorgegangen, da auch hier nicht alle Spender auf das Vorhandensein dieser Spezifitäten untersucht werden konnten.

Wenn die erwarteten Häufigkeiten kleiner als 5 waren, wurden sie in Gruppen zusammengefaßt, bis die Erwartungswerte größer als 5 wurden (29, 49, 72). Die in einer Gruppe zusammengefaßten Beobachtungs- und Erwartungswerte sind wie

der dazugehörige Chi-Quadrat-Wert durch den gleichen Buchstaben gekennzeichnet. Der summarische Chi-Quadrat-Wert wird entsprechend seinem Freiheitsgrad mittels statistischer Tabellen (38) auf den Grad seiner Irrtumswahrscheinlichkeit (P) überprüft. P gibt an, in wieviel Prozent das Ergebnis der Untersuchung als zufällig zu betrachten ist. Das 5 % - Niveau ($P = 0,05$) gilt als Sicherungsgrenze für Auffälligkeit, das 1 % - Niveau ($P = 0,01$) gibt signifikante Werte an. Die Freiheitsgrade ergeben sich aus der Anzahl der einzelnen Kombinationen bzw. Kombinationsgruppen minus der Anzahl der Veränderlichen (Anzahl der Antigene inklusive Blanks) (111). Der summarische Chi-Quadrat-Wert ergab in Tabelle 3 eine erstaunlich gute Übereinstimmung zwischen den beobachteten und erwarteten Werten ($0,8 > P > 0,7$). Die Übereinstimmung im FOUR - Locus, Tabelle 4, ist ebenfalls als gut zu bezeichnen ($0,4 > P > 0,3$). Auch beim Vergleich der einzelnen Beobachtungs- und Erwartungswerte fällt kein signifikanter Unterschied auf.

Tab. 3 Vergleich der beobachteten mit den erwarteten
Phänotypen auf dem LA- Locus

Phänotypen	beobachtet	erwartet	Chi-Quadrat
1,1 } 1,X } 1,29 }	75	80,9710	0.4403
1,2	118	119,9280	0.0310
1,3	71	64,3995	0.6765
1,9	47	43,5999	0.2652
1,10	23	22,4606	0.0130
1,11	11	12,1927	0.1167
1,28	5	6,3417	0.2839
2,2 } 2,X } 2,29 } 2,28 }	271	260,1290	0.4543
2,3	140	139,9434	0.00002
2,9	88	94,7447	0.4801
2,10	46	48,8078	0.1615
2,11	27	26,4957	0.0096
3,3 } 3,X } 3,29 }	96	99,8535	0.0346
3,9	54	50,8765	0.1918
3,10	26	26,2091	0.0017
3,11	10	14,2276	1.2562
3,28	4	7,4000	1.5622
9,9 } 9,X } 9,29 }	66	59,3904	0.7356
9,10	11	17,7440	2.5632
9,11	12	9,6324	0.5819
9,28	3	5,0101	0.8065

Tab. 3 a

Vergleich der beobachteten mit den erwarteten Phänotypen
im LA - Locus

Phänotypen	beobachtet		erwartet		Chi-Quadrat
10, 10 } 10, X } 10, 29 }	30		26,2413		0.5384
10, 11	a)	9	a)	4,9621	a) 1.8392
10, 28	a)	4	a)	2,5810	a)
11, 11 } 11, X } 11, 29 }	13		13,1390		0.0015
11, 28	a)	0	a)	1,4010	a)
28, 28 } 28, X } 28, 29 }	4		5,8862		0.6044
X, X } X, 29 }	25		25,5685		0.0126
1291		1290,1417		13.6619	
p für 26 - 8 = 18 Freiheitsgrade : 0,8>p> 0,7					

Tab. 4 Vergleich der beobachteten mit den erwarteten
Phänotypen im FOUR - Locus

Phänotypen	beobachtet	erwartet	Chi-Quadrat
5, 5	95	81,8634	2.1080
5, X			
5, W5			
5, W15			
5, 7	19	27,6333	2.6972
5, 8	17	19,0412	0.2188
5, 12	33	27,7322	1.0006
5, 13	5	7,9600	1.1007
5, 14	5	5,1947	0.0073
5, 17	11	11,2588	0.0060
5, 27	5	8,3551	1.3473
5, 22	a) 0	a) 0,9282	a) 1.1357
7, 7	177	161,1587	1.5571
7, X			
7, W5			
7, W15			
7, 8	33	34,8216	0.0953
7, 12	47	50,7154	0.2722
7, 13	14	14,5571	0.0213
7, 14	8	9,5000	0.2368
7, 17	20	20,5896	0.0169
7, 27	17	15,2795	0.1937
7, 22	a) 1	a) 1,6977	a)

Tab. 4a Vergleich der beobachteten mit den erwarteten
Phänotypen im FOUR - Locus

Phänotypen	beobachtet	erwartet	Chi-Quadrat
8, 8	104	105,6346	0.0253
8, X			
8, W5			
8, W15			
8, 12	40	34,9461	0.7309
8, 13	14	10,0308	1.5706
8, 14	6	6,5461	0.0456
8, 17	12	14,1876	0.3373
8, 27	11	10,5286	0.0211
8, 22 a)	0	a) 1,1696 a)	
12, 12	145	161,8252	1.7493
12, X			
12, W5			
12, W15			
12, 13	20	14,6092	1.9892
12, 14	10	9,5340	0.0228
12, 17	25	20,6632	0.9102
12, 27	15	15,3342	0.0073
12, 22 a)	2	a) 1,7036 a)	

Teb. 4b Vergleich der beobachteten mit den erwarteten
Phänotypen im FOUR - Locus

Phänotypen	beobachtet		erwartet		Chi-Quadrat
13, 13 } 13, X } 13, W5 } 13, W15 }	30		41,2415		3.0642
13, 14	b)	5	b)	2,7364	b) 0.0183
13, 17	11		5,9311		4.3320
13, 27	b)	3	b)	4,4013	b)
13, 22	b)	0	b)	0,4890	b)
14, 14 } 14, X } 14, W5 } 14, W15 }	25		26,4390		0.0783
14, 17	c)	3	c)	3,8707	c) 0.1246
14, 27	c)	5	c)	2,8722	c)
14, 22	c)	0	c)	0,3191	c)
17, 17 } 17, X } 17, W5 } 17, W15 }	55		59,5614		0,3493
17, 27	5		6,2255		0.2412
17, 22	d)	1	d)	0,6917	d) 0.0016

Tab. 4c Vergleich der beobachteten mit den erwarteten
Phänotypen im FOUR - Locus

Phänotypen	beobachtet		erwartet		Chi-Quadrat
27, 27	}	44	43,3975	0.0084	
27, X					
27, W5					
27, W15					
27, 22	d)	2	d)	0,5133	d)
22, 22	}	3	4,6930	d)	
22, X					
22, W5					
22, W15					
X ₄ , X ₄	}	188	182,7100	0.1532	
X ₄ , W5					
X ₄ , W15					
W5, W15					
W5, W5					
W15, W15					
		1291	1291,0916	27.7958	
p für 37 - 10 = 27 Freiheitsgrade : 0,4 > p > 0,3					

Da ein Haplotyp die eigentliche Vererbungseinheit des HL-A-Systems darstellt, ist es von Bedeutung, die Frequenzen der verschiedenen Haplotypen zu kennen. In einem genetischen System wie dem HL-A-System ist die Anzahl der möglichen Haplotypen $a \times b$, wobei a und b die Anzahl der verschiedenen Gene einschließlich Blanks auf den beiden Loci darstellen (bei unseren Untersuchungen 108). Die Anzahl der möglichen Genotypen $1/2 ab (ab + 1)$ und die Anzahl der möglichen Phänotypen ist $1/4 (a^2 - a + 2) (b^2 - b + 2)$, bei unseren Untersuchungen: Genotypen: 5886, Phänotypen: 2479 (70, 101). Die Haplotypfrequenzen lassen sich bei Familienuntersuchungen durch Auszählen berechnen (6). Zur Berechnung der Frequenzen aus Populationsuntersuchungen benutzt man heute die Formel nach Mattiuz et al., sowie Mickey et al. (8, 24, 70). Dabei zeigen die Haplotypfrequenzen nahezu identische Ergebnisse wie bei den Familienuntersuchungen (5, 32, 70, 101). Die Haplotypfrequenz der beiden Gene i und j ist:

$x_{ij} = p_i p_j + D_{ij}$, wobei p_i und p_j die Genfrequenzen der Gene i und j darstellen. Die D -Werte lassen sich aus 2×2 -Tafeln für die Phänotypfrequenzen der Antigene i und j nach folgender Formel berechnen:

$$D = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{b+d}{n} \times \frac{c+d}{n}}$$

wobei D = Kopplungsungleichgewicht, $a = ++$, $b = +-$, $c = -+$ und $d = --$ ist; n = Anzahl der untersuchten Individuen.

Die Antigene der beiden Serien zeigen ein deutliches Kopplungsungleichgewicht, d.h. die Frequenz der verschiedenen Haplotypen ist nicht immer das Produkt der Genfrequenzen der beteiligten Antigene, sondern unterscheidet sich durch eine Größe, die man D - oder Delta-Wert nennt (7, 27, 102).

So kommen einige Haplotypen häufiger vor als aus den Genfrequenzen der beteiligten Antigene zu erwarten war, andere dagegen seltener. Die meisten Antigenpaare zeigen wie bereits früher nachgewiesen werden konnte, keine signifikante Assoziation. In Tabelle 5 sind die Haplotypfrequenzen mit den dazugehörigen D-Werten aufgeführt, wobei alle Werte mit 10^4 multipliziert wurden. Die häufigsten bei unseren Untersuchungen vorkommenden Haplotypen sind 1,8 mit einer Frequenz von 6,93 %; 2,12 (5,76 %); 3,7 (6,36 %); 2, W 15 (4,54 %); 3, W 5 (3,22 %); 2,7 (3,54 %) und 2,X-4 (7,13 %). Wie bereits mehrere Autoren feststellten, treten auch bei unseren Untersuchungen mehr negative als positive D-Werte auf.

In Tabelle 6 sind die Haplotypfrequenzen wiedergegeben, die signifikant von den erwarteten Werten abweichen. Die signifikant von Null abweichenden D-Werte wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests aus den Vierfeldertafeln der Phänotypfrequenzen berechnet (26, 29, 38, 58).

Tabelle 5

Haplotypfrequenzen und D - Werte

(x 10⁴)

HL-A	5	7	8	12	13	14	17	27	W 5	W 15	W 22	X ₄	Total
1	56	- 160	552	- 104	- 3	- 19	68	- 28	- 89	- 49	- 9	-239	1326
	56	45	693	101	56	19	151	34	38	95	- 2	40	
2	9	- 90	-240	130	3	- 45	58	23	- 67	142	- 6	107	3200
	252	354	66	576	131	39	239	157	210	454	9	713	
3	- 52	397	-114	- 166	- 28	- 18	- 112	12	173	- 3	14	- 69	1742
	79	636	50	74	41	27	- 15	84	322	165	22	257	
9	41	- 56	- 85	44	9	- 15	- 9	- 32	42	9	- 11	110	1201
	129	106	26	206	56	15	57	17	143	122	- 6	330	
10	0	- 46	- 42	- 9	- 20	31	- 24	29	29	10	11	58	623
	46	37	15	75	4	47	10	54	81	68	14	172	
11	0	- 20	- 22	- 7	10	- 9	- 12	13	11	- 2	2	90	336
	25	25	9	38	23	- 1	6	27	39	30	4	111	
28	10	- 1	- 16	8	- 5	17	6	12	- 3	- 25	- 2	- 26	146
	23	23	0	32	2	21	16	19	12	- 9	1	6	
W 29	9	- 43	2	23	- 11	- 7	- 16	17	- 25	2	22	9	122
	20	- 23	15	43	- 5	- 3	- 8	23	- 15	16	23	35	
X-LA	59	- 48	-122	140	41	69	52	- 27	- 36	- 79	- 8	- 9	1304
	156	130	1	318	92	102	125	27	75	46	- 2	234	
Total	786	1333	875	1463	400	266	581	442	905	987	63	1899	10000

obere Reihe: D - Werte

untere Reihe: Haplotypfrequenzen

Tab. 6 Haplotypfrequenzen

Nur die signifikant von den erwarteten Haplotypfrequenzen abweichenden Werte sind angegeben. (alle Werte $\times 10^4$)

Haplotypen	N	Haplotyp- frequenz	SF	D-Wert	SF	Signifikanz
1 - 7	1291	45	$\pm 39,5$	- 160	$\pm 36,8$	**
1 - 8	1291	693	$\pm 32,7$	552	$\pm 30,9$	***
1 - 12	1291	101	$\pm 39,6$	- 104	$\pm 37,1$	*
1 - 17	1291	151	$\pm 25,1$	68	$\pm 24,1$	*
1 - W 5	953	36	$\pm 36,0$	- 89	$\pm 34,3$	*
1 - X-4	1291	40	$\pm 59,1$	- 239	$\pm 54,0$	**
2 - 8	1291	66	$\pm 48,4$	- 240	$\pm 43,6$	**
2 - 12	1291	576	$\pm 58,3$	130	$\pm 52,0$	*
2 - W 15	953	454	$\pm 56,5$	142	$\pm 51,1$	*
3 - 7	1291	636	$\pm 42,7$	397	$\pm 39,7$	***
3 - 8	1291	50	$\pm 35,4$	- 114	$\pm 33,2$	*
3 - 12	1291	74	$\pm 42,7$	- 166	$\pm 39,7$	**
3 - 17	1291	- 15	$\pm 27,1$	- 112	$\pm 25,7$	**
3 - W 5	953	322	$\pm 39,0$	173	$\pm 36,9$	**
9 - 8	1291	26	$\pm 29,0$	- 85	$\pm 27,8$	*
10 - 14	1291	47	$\pm 10,5$	31	$\pm 10,5$	*
X _{LA} - 8	1291	1	$\pm 43,3$	- 122	$\pm 40,7$	*
X _{LA} - 12	1291	318	$\pm 53,0$	140	$\pm 48,5$	*
X _{LA} - 14	1291	102	$\pm 22,0$	69	$\pm 21,5$	*
X _{LA} - W 5	953	75	$\pm 47,5$	- 36	$\pm 45,2$	*
X _{LA} - X ₄	1291	234	$\pm 77,5$	- 9	$\pm 70,8$	*

* $0,1 > P > 0,05$ ** $0,05 > P > 0,01$ *** $0,01 > P > 0,001$

N = Anzahl der typisierten Individuen

SF = Standardfehler (70).

V. DISKUSSION

HL-A-Antigene sind Oberflächenantigene, die auf der Zellmembran der meisten Zellen des menschlichen Körpers mit Ausnahme der Erythrozyten gefunden werden (33, 47, 48). Sie erscheinen schon früh in der fetalen Entwicklung und werden wahrscheinlich rasch metabolisiert und kontinuierlich auf den Zelloberflächen ersetzt (30, 48). Zwischen den einzelnen Zelltypen bestehen lediglich quantitative Unterschiede (30, 33). Die Gewebsantigene des 1. und 2. Locus (SD1 und SD2) sind auf einem einzigen Chromosomensegment in zwei eng benachbarten Genloci, dem LA- und dem FOUR- Locus, lokalisiert (8, 54). Jedem dieser Loci ist eine Serie von Allelen (sich gegenseitig ausschließender Antigene) zugeordnet. Die Vererbung erfolgt wegen der engen Nachbarschaft gekoppelt (8, 14, 58, 72). Gelangen HL-A-Antigene parenteral in einen Organismus, dem diese Antigene fehlen, so kann dies die Bildung korrespondierender spezifischer HL-A-Antikörper zur Folge haben (17, 20). Warum es nicht in jedem Fall zur Antikörperbildung kommt, ist nicht bekannt.

Der extreme Polymorphismus des HL-A-Systems ließ seine Bedeutung für die Medizin in den letzten Jahren immer größer werden. So kommt dem HL-A-System in der Transplantationsmedizin eine entscheidende Rolle zu, da sich die Überlebenszeit eines Transplantates in dem Maß verkürzt, in dem die Anzahl der zwischen Spender und Empfänger inkompatiblen Antigene ansteigt. Dabei fungieren Leukozytenantigene als Transplantationsantigene und scheinen bedeutsam für die immunologische Spenderauswahl zu sein (4, 10, 58, 89). Für das Entstehen von zunächst nicht erklärbaren febrilen Transfusionsreaktionen wird heute zum

Teil das Vorhandensein von HL-A-Antikörpern verantwortlich gemacht, da durch wiederholte Blutübertragung verschiedener inkompatibler Antigene oft polyspezifische Antikörper gebildet werden. Diese Sensibilisierungen verdienen besondere Beachtung bei chronisch Nierenkranken, die als potentielle Transplantatempfänger in Betracht gezogen werden müssen (74, 109, 110). Hier ist die Transfusion leukozytenarmen Blutes, d.h. gewaschener Erythrozyten angezeigt. Aufgrund neuer Forschungsergebnisse findet das HL-A-System auch Anwendung in der Paternitätsserologie. Hier hat ein zu Unrecht der Vaterschaft bezichtigter Mann allein über das HL-A-System zu etwa 80 % die Chance, ausgeschlossen zu werden. In der Anthropologie zeigten sich innerhalb verschiedener Rassen große Unterschiede in den Frequenzen der HL-A-Spezifitäten (64, 72). Weiter werden Zusammenhänge zwischen speziellen Histokompatibilitätsantigenen und einer Anzahl von Erkrankungen vermutet (beispielsweise Virus- und Autoimmunerkrankungen)(64). Vor allen Dingen wird das HL-A-System als bedeutungsvoll angesehen für die Entwicklung von Zell zu Zell- Erkennungssystemen zur Differenzierung und Morphogenese multizellulärer Organismen (25, 48, 58).

In der vorliegenden Arbeit wurden 1291 Blutspender der Mainzer Transfusionszentrale typisiert, wobei als Typisierungstechnik der standardisierte Mikrolymphozytotoxizitätstest nach Terasaki Verwendung fand (5, 104). Die Untersuchung erfolgte auf 19 verschiedene HL-A-Spezifitäten, wobei 8 Antigene der LA-Serie und 11 der FOUR-Serie angehören.

Die Berechnung der Genfrequenzen wurde jeweils nach zwei Methoden durchgeführt, der Bernstein-Methode und der Schätzung nach dem Maximum-Likelihood-Prinzip. Der Unterschied

zwischen beiden Methoden ist jedoch früheren Untersuchungsergebnissen zufolge vernachlässigenswert gering. Bei unseren Untersuchungen zeigten die ermittelten Werte ebenfalls nur eine geringfügige Abweichung, so daß die weiteren Berechnungen aus den nach der Bernstein-Formel ermittelten Genfrequenzen durchgeführt wurden (6, 70, 101). Bei den Blutspendern des Mainzer Raums war eine weitgehende Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren festzustellen, die in unterschiedlichen Gebieten an der weißen Bevölkerung vorgenommen worden waren. 1974 veröffentlichte Bertrams seine anhand von 1000 Blutspendern ermittelten Daten, die einen repräsentativen Querschnitt für die westdeutsche Bevölkerung darstellen (23). Beim Vergleich mit unseren Untersuchungsergebnissen ergab sich sowohl bei den Phänotypfrequenzen, als auch bei den Gen- und Haplotypfrequenzen eine gute Übereinstimmung. Die Abweichungen bei HL-A 28 und HL-A 2, sowie bei HL-A 3 und HL-A 11 lassen sich bei uns durch das Fehlen monospezifischer Antiseren für HL-A 28 und HL-A 11 erklären. Auffällig waren bei uns auch die hohen Blank-Werte, die in anderen Veröffentlichungen nicht zu beobachten waren (4, 5, 30, 51, 72, 101). Wie beim Vergleich zwischen Populations- und Familienuntersuchungen festgestellt wurde, zeigte sich bei den aus den Phänotypen berechneten Frequenzen (Populationsuntersuchungen) gegenüber den aus den Genotypen berechneten Werten (Familienuntersuchungen) eine signifikant höhere Frequenz der Blank-Gene, was seine Erklärung in der Zahl der nicht entdeckten Homozygoten findet (32). Hier ist allerdings auch die geringe Anzahl der von uns nachgewiesenen Antigene zu berücksichtigen. Leider standen uns zu dem Zeitpunkt, da diese Untersuchungen durchgeführt worden sind, noch nicht alle Testseren der bekannten HL-A-Spezifitäten zur Verfügung.

Die Phänotypverteilung der verschiedenen HL-A-Antigene der LA- und FOUR-Serie ist in Tabelle 3 und 4 wiedergegeben. Von den 28 möglichen Genkombinationen der LA-Serie kamen bei uns 27 vor, wogegen von den 46 möglichen HL-A-Kombinationen in der FOUR-Serie nur 42 bestimmt werden konnten. In den beiden Tabellen haben wir die Antigenkombinationen mit W 29, W 5 und W 15 jeweils zu den Kombinationen mit Blank dazugenommen, da diese Antigene nicht bei allen Individuen nachgewiesen werden konnten. Die erwarteten Werte der verschiedenen Phänotypverteilungen wurden anhand der aus der Bernstein-Formel erhaltenen Genfrequenzen berechnet. Beim Vergleich der Beobachtungswerte mit den berechneten Erwartungswerten zeigte sich in beiden Tabellen eine gute Übereinstimmung, wodurch das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts seine Bestätigung findet und sich das Genmodell der multiplen Allelie beider Loci als richtig erweist (21, 58, 72, 100).

In Tabelle 5 und 6 sind die Haplotypfrequenzen mit den dazugehörigen D-Werten aufgeführt. Da eine Abhängigkeit der Haplotypfrequenzen nicht nur von den entsprechenden Genfrequenzen, sondern auch von dem Grad der gametischen Assoziation gegeben ist, wurde untersucht, ob ein bestimmter Haplotyp häufiger auftritt als man aufgrund der Genfrequenzen erwarten konnte (5). Die bei unseren Untersuchungen am häufigsten vorkommenden Haplotypen sind: 1,8 - 2,12 - 3,7 - 2, W 15 - 2, X_4 - 2,7 - 3, W 5. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigte sich eine für die weiße Bevölkerung charakteristische Haplotypenverteilung: 1,8 - 2,12 - 3,7 - 2, W 15 - (5, 6, 7, 32, 24, 80, 101, 102). Die meisten Allelenpaare zeigen keine signifikante Assoziation. Auffällig erscheinen die hohen positiven Werte für 1,8 und 3,7-Haplotypen. Sie bieten die

Erklärung für die hohen negativen Kopplungsungleichgewichte (D-Werte), die ebenfalls diese Determinanten (HL-A 1, 3, 7 und 8) enthalten. Die Ursachen eines derartigen Kopplungsungleichgewichts sind noch unbekannt. Möglicherweise sind dafür nach Ansicht mehrerer Autoren selektive Vorteile für bestimmte Haplotypen, Inzucht, sowie Migration und genetische Drift verantwortlich zu machen (5, 4, 70, 102).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Verteilung der HL-A-Antigene wurde bei 1291 nicht verwandten Blutspendern aus dem Raum Mainz untersucht. 19 verschiedene Antigene konnten mittels lyophilisierter Seren bestimmt werden, 8 vom LA- und 11 vom FOUR- Locus. Die Verteilung der Phänotypen ergab eine gute Übereinstimmung mit dem vorliegenden Genmodell (Bestehen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts, multiple Allelie beider Genloci). Die Gen- und Haplotypfrequenzen zeigten eine gute Übereinstimmung mit anderen vergleichbaren Populationen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ahrons, S., Glavind- Kristensen, S.: Cytotoxic HL-A-Antibodies: Immunoglobulin Classification. Tissue Antigens 1 (1971) 129 - 136
- (2) Albert, E.D., Mickey, M.R., et al.: Genetics of the HL-A System in Four Populations: American Caucasians, Japanese Americans, American Negroes, and Mexican Americans. Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 233 - 240
- (3) Albert, E.D.: Die genetischen Systeme der menschlichen Histokompatibilität: Das HL-A-System. Blut 27 (1973) 73 - 80
- (4) Albert, E.D., Mickey, M.R. et al.: Genetics of Four New HL-A Specificities in the Caucasian and Negroe Populations. Transplant. Proc. 3 (1971) 95 - 100
- (5) Albert, E.D., Mickey, M.R. et al.: Deduction of 2140 HL-A Haplotypes and Segregation Analysis in 535 Families. Transplant. Proc. 5 (1973) 215 - 221
- (6) Albert, E.D., Scholz, S. et al.: Study of the HL-A System in the Turkish and German Populations. Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 147 - 152
- (7) Allen, F., Amos, D.R. et al.: Joint Report of Fourth International Histocompatibility Workshop. Histocompatibility Testing (1970) Munksgaard, Copenhagen, 17 - 47
- (8) Anonym: Multiple Sklerose und Histokompatibilität. Praxis Kurier 47 (1973) 15
- (9) Arndt-Hanser, A.: Häufigkeit von HL-A 27 bei Morbus Bechterew. (persönliche Mitteilung)
- (10) Bach, F.H.: Disease and the HL-A Histocompatibility System. Ann. int.med. 75 (1971) 962 - 964

- (11) Bach, F.H.: Genetic Control of Histocompatibility Antigens.
Amer.J.Hum.Genet. 25 (1973) 208 - 212
- (12) Bach, F.H.: The Major Histocompatibility Complex in Transplantation Immunology.
Transplant. Proc. 5 (1973) 23 - 29
- (13) Bachvaroff, R., Rapaport, F.T.: Blocking of HL-A Antigenic Sites by Species-Specific Antihuman Heteroantisera.
Transplant. Proc. 5 (1973) 453 - 456
- (14) Batchelor, J.R., Selwood, N.H.: HL-A Subloci: Are They Valid?
Histocompatibility Testing (1970)
Munksgaard, Copenhagen, 243 - 249
- (15) Bauer, K.D.: Grundlagen der modernen Genetik.
"Einführung in die Immunogenetik".
Stuttgart, Fischer Verlag (1973) 67-71
- (16) Becker, G.A., Asrer, R.H.: Platelet Transfusion Therapy.
Med.Clin.NorthAmerica 56 (1972) 81-93
- (17) Veröffentlichung der Fa. Behring: Das HL-A System
Laboratoriumsblätter 23 (1973) 1-24
- (18) Bernoco, D., Cullen, S. et al.: HL-A Molecules at the Cell Surface.
Histocompatibility Testing (1972)
Munksgaard, Copenhagen, 527 - 537
- (19) Bertrams, J., Kuwert, E.: Leukozyten-Isoantikörper. Ausbildung, Spezifitätsänderungen und Persistenz der Antikörper bei Frauen (in Abhängigkeit von Schwangerschaft und Geburt).
Münch.Med. Wschr. 30 (1970) 1386 ff.
- (20) Bertrams, J., Kuwert, E. et al.: Leukozyten-Isoantikörper. Vorkommen agglutinierender und zytotoxischer Antikörper gegen weiße Blutzellen im Serum erst- und mehrgebärender Frauen.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 1145 - 1152
- (21) Bertrams, J. Kuwert, E. et al.: HL-A Phenotype and Gene Frequencies in the German Ruhr Area Population.
Eur. J. Immunol. 1 (1971) 306-309

- (22) Bertrams, J., Kuwert, E. et al.: HL-A Antigens in Hodgkin's Disease and Multiple Myeloma.
Tissue Antigens 2 (1972) 41 - 46
- (23) Bertrams, J., Thraenhart, O. et al.: Histokompatibilitäts- (HL-A-) Antigene bei 1000 Blutspendern. Ein Beitrag zum Aufbau einer Thrombozyten-Leukozyten- und Knochenmark-Spenderbank.
Z. Immun.-Forsch. 148 (1974) 73-91
- (24) Bodmer, J., Nevo, S. et al.: Study of the HL-A System in a Moslem Arab Population in Israel. (Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 117 - 123
- (25) Bodmer, W.F.: Evolutionary Significance of the HL-A System.
Nature 237 (1972) 139 - 145
- (26) Bodmer, J., Bodmer, W.F. et al.: Studies on African Pygmies IV. A Comparative Study of the HL-A Polymorphism in the Babinga Pygmies and Other African and Caucasian Populations.
Amer. J. Hum. Gent. 22 (1970) 396-411
- (27) Bodmer, W.F.: Population Genetics of the HL-A System Retrospect and Prospect.
Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 611 - 617
- (28) Brewerton, D.A., Caffrey, M. et al.: Ankylosing Spondylitis and HL-A 27.
Lancet (1973) No. 7809
- (29) Campbell, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Stuttgart, Thiemeverlag, (1971)
- (30) Colombani, J., Degos, L.: Variations of HL-A Antigens in Populations.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 27 (1972) 551 - 563
- (31) Dausset, J., Colombani, J. et al.: Genetic and Biological Aspects of the HL-A System of Human Histocompatibility.
Blood 35 (1970) 591 - 612

- (32) Dausset, J., Colombani, J. et al.: Population and Family Studies in a French Population with Special Reference to Non HL-A Antibodies. Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 107 - 116
- (33) Dausset, J.: The HL-A System, Genetic and Biological Implications. Acta path. microbiol. scand. Sektion B 78 (1970) 529 - 546
- (34) Dausset, J.: The Genetics of Transplantation Antigens. Transplant. Proc. 3 (1971) 8 - 14
- (35) Dausset, J.: HL-A et maladies. Nouv. Presse med. 3 (1974) 499 - 501
- (36) Dausset, J., Colombani, J. et al.: Genetics of the HL-A System. Deduction of 480 Haplotypes. Histocompatibility Testing (1970) Munksgaard, Copenhagen, 53 - 73
- (37) Degos, L.: The Effect of Inbreeding on a Two Locus System. Histocompatibility Testing (1972) Munksgaard, Copenhagen, 611 - 613
- (38) Documents Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage, Basel (1968)
- (39) Dorf, M.E., Eguro, S.Y. et al.: Serological Studies of Phenotypically HL-A-Identical Unrelated Subjects. Transplantation 15 (1973) 257-263
- (40) Eijsvoegel, V.P., Du Bois, M.J. et al.: Position of a Locus Determining Mixed Lymphocyte Reaction (MLR), Distinct from the Known HL-A Loci and Its Relation to Cell-Mediated Lympholysis (CML). Histocompatibility Testing (1972) Copenhagen, Munksgaard, 502 - 508
- (41) Ellmann, L. Green et al.: Histocompatibility Genes, Immune Responsiveness, and Leukemia. Lancet (1970) 1104 - 1105
- (42) Fellous, M., Dausset, J. et al.: Probable Haploid Expression of HL-A Antigens on Human Spermatozoon. Nature 225 (1970) 191 - 193

- (43) Forbes, J.F., Morris, P.: Analysis of HL-A Antigens in Patients with Hodgkin's Disease and Their Families.
J. Clin. Invest. 51 (1972) 1156-1163
- (44) Graw, D. Herzig, D.: Treatment of Leukemia and Aplastic Anemia with Histocompatible Allogeneic Bone Marrow Transplantation.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 1573-81
- (45) Günther, E., Albert, E. et al.: The Biological Significance of the Histocompatibility Antigens.
Humangenetik 14 (1972) 173 - 195
- (46) Harder, F., Rittmann, W. et al.: Neue Erkenntnisse in der experimentellen Chirurgie II Transplantation
Langenbecks Arch. Chir. 326 (1970) 261 - 270
- (47) Harris, R., Zervas, J.D.: Reticulocyte HL-A Antigens.
Nature 221 (1969) 1062 - 1063
- (48) Harris, R., Viza, D.: The HL-A Polymorphism.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 16 (1971) 515 - 523
- (49) Haseloff, O.W., Hoffmann, H.: Kleines Lehrbuch der Statistik
Berlin de Gruyter Verlag (1970)
- (50) Haughton, Nash: Transplantation Antigens and Viral Carcinogenesis
Progr. med. Virol. 11 (1969) 248-306
Basel/New York, Karger Verlag 1969
- (51) Hiller, Ch., Stenger, K. et al.: HL-A Population Studies in 445 Individuals from Hamburg, Respecting 8 LA and 15 FOUR -Antigens Including U 18 (W 16) and CM (W 18).
Humangenetik 20 (1973) 283 - 290
- (52) Jeannet, A.: HL-A Antigens in Chronic Lymphocytic Leukemia: Preliminary Evidence For the Existence of "Leukemia Specific" Antigens.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 1170-72
- (53) Jeannet, M., Hässig, A. et al.: Use of the HL-A Antigen System in Disputed Paternity Cases
Vox. Sang. 23 (1972) 197 - 200

- (54) Jonasson, J., Lindsten, J. et al.: HL-A Antigens and Heteromorphic Fluorescence Characters of Chromosomes on Prenatal Paternity Investigation.
Nature 236 (1972) 312 - 313
- (55) Kissmeyer - Nielsen, F., Svejgaard, A. et al.: Genetics of the Human HL-A Transplantation System.
Nature 219 (1968) 1116 - 1119
- (56) Kissmeyer-Nielsen, F.: The HL-A System and Renal Transplantation.
Tissue Antigens 1 (1971) 53 - 56
- (57) Kissmeyer - Nielsen, F., Svejgaard, A. et al.: Possibility of a Third Sublocus.
Transplantation Proc. 3 (1971) 81 - 84
- (58) Kissmeyer-Nielsen, F., Thorsby, E.: Human Transplantation Antigens
Transplant. Reviews 4 (1970) 1 - 176
- (59) Kourilsky, F.M., Silvestre, D. et al.: Antibody-induced redistribution of HL-A Antigens at the cell surface.
Eur. J. Immunol. 2 (1972) 249 - 257
- (60) Kourilsky, F.M., Silvestre, D. et al.: Ultrastructural Localization of HL-A Antigens at Cell Surface
Transplant. Proc. 3 (1971) 1203-1207
- (61) Kuwert, E., Bertrams, J.: Die Bedeutung des HL-A Antigen-systems für die Tumorforschung
Z. Krebsforschung 78 (1972) 204 - 218
- (62) Lawler, S.D., Klouda, P.T. et al.: Histokompatibilität und akute lymphoblastische Leukämie
Lancet 1 (1971) 699
- (63) Lawler, S.D., Klouda, P.T.: The HL-A System in Lymphoblastic Leukemia
Br. J. Haemat. 21 (1971) 595 - 605
- (64) Layrisse, Z., Layrisse, M. et al.: Histocompatibility Antigens in a Genetically Isolated American Indian Tribe.
Am. J. Hum. Genet. 25 (1973) 493-509

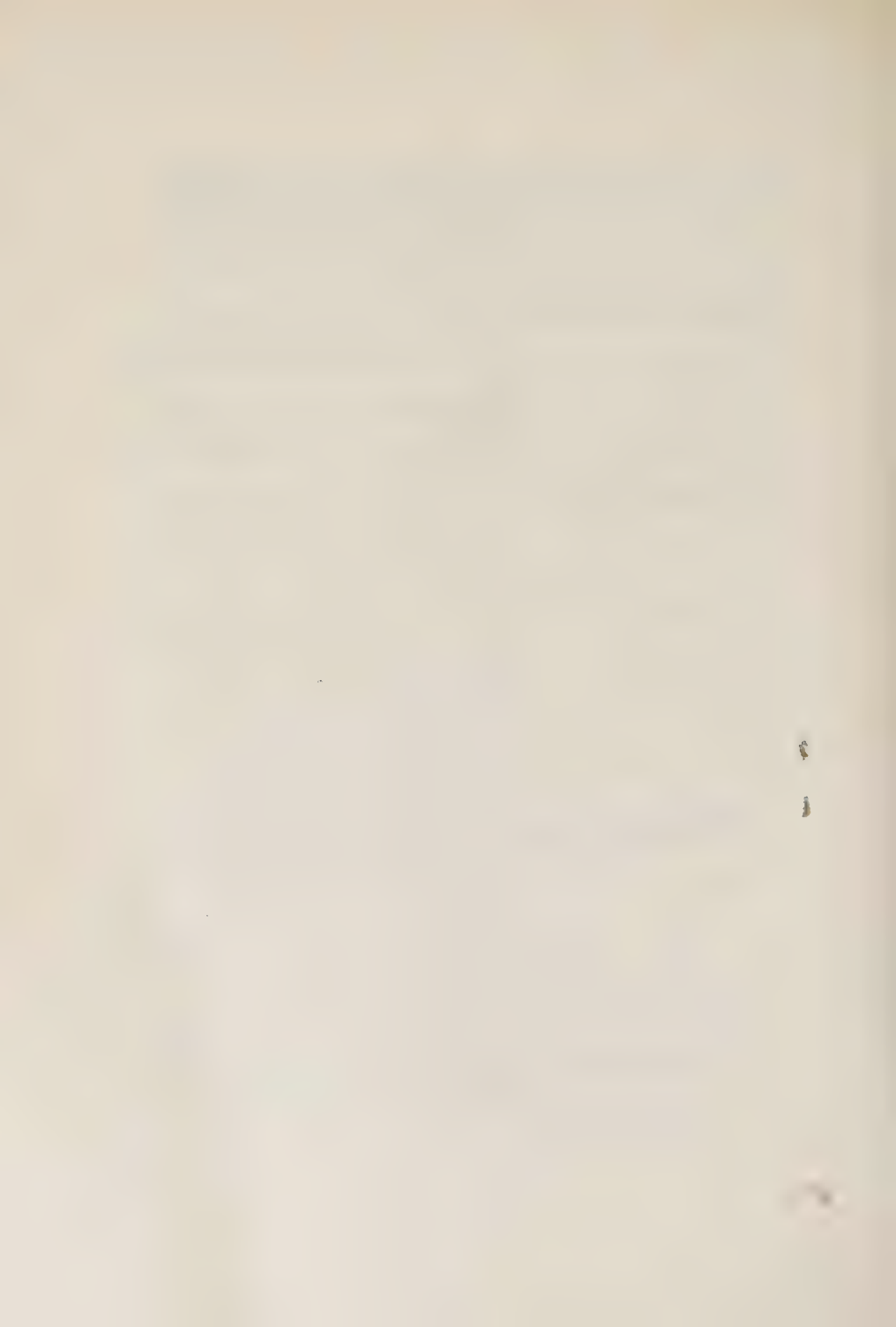
- (65) Legrand, L., Dausset, J.: Serological Evidence of the Existence of Several Antigenic Determinants (or Factors) on the HL-A Gene Products.
Histocompatibility Testing 1972
Munksgaard, Copenhagen, 441 - 453
- (66) Lewin, R.: Determinieren Gene die Immunantwort?
Laboratoriumsblätter 25 (1975) 1 - 8
Veröffentlichung der Fa. Behring
- (67) Lindblom, J.B., Friberg, J. et al.: HL-A Haplotypes and Unexplained Infertility.
Tissue Antigens 2 (1972) 352 - 358
- (68) Loke, Y.W., Joysey, V.C. et al.: HL-A Antigens on Human Trophoblast Cells.
Nature 232 (1971) 403 - 405
- (69) Malinvaud, G.: L'allo-immunisation foeto-maternelle contre les antigènes leucocytaires et plaquettaires.
Rev. Franc. Transfusion 14 (1971)
125 - 45
- (70) Mattiuz, P.L., Ihde, D. et al.: New Approaches to the Population Genetic and Segregation Analysis of the HL-A System.
Histocompatibility Testing (1970)
Copenhagen, Munksgaard, 193 - 203
- (71) Mayr, W.R.: Die Gewebstypen
Sonderdruck aus "Österreichische Ärztezeitung" 24 (1969) 2054 - 2057
- (72) Mayr, W.R.: Die Genetik des HL-A Systems. Populations- und Familienuntersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der Paternitätsserologie
Humangenetik 12 (1971) 195 - 243
- (73) Mayr, W.R.: Das HL-A System
Folia Haematol., Leipzig 97 (1972)
245 - 58
- (74) Mayr, W.R.: Die leukozytären Isoantigene des Menschen
Med. Laboratorium 26 (1973) 288 - 291

- (75) Mayr, W.R.: Programmierung eines Tischcomputers zur Empfänger Auswahl bei Organtransplantationen.
Med. Laboratorium 26 (1973) 25 - 33
- (76) Mayr, W.R., Mickerts, D.: Another Case of Recombination within the HL-A System.
Tissue Antigens 1 (1971) 47 - 48
- (77) Mempel, W.: Die gemischte Lymphozytenkultur in der immunologischen Spenderauswahl
Klin. Wschr. 50 (1972) 287 - 295
- (78) Mempel, W., Grosse-Wilde, H.: MLC-Eigenschaften, ein eigenes Histokompatibilitätssystem.
Blut 27(1973) 369 - 375
- (79) Menne, H.D., Flad et al.: Membrane Dynamics of HL-A Anti-HL-A Complexes of Human Normal and Leucaemic Lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 14 (1973) 57-67
- (80) Mittal, K.K., Haesgawa, T. et al.: Genetic Variation in the HL-A System between Ainus, Japanese, and Caucasians.
Histocompatibility Testing 1972
Copenhagen, Munksgaard, 187 - 195
- (81) Morris, P.J., Ting, A. et al.: Further Studies of HL-A Transplant. Proc. 3 (1971) 109 - 111
- (82) Naito, S., Mickey, M.R. et al.: Fetal Maternal Incompatibility II. Direct Crossmatch Studies on 38 Children with Birth Defects.
Histocompatibility Testing 1970
Copenhagen, Munksgaard, 489 - 494
- (83) Palm, J.: Maternal - Fetal Interactions and Histocompatibility Antigen Polymorphisms.
Transplant. Proc. 2 (1970) 162-173
- (84) Pegrum, Balfour et al.: HL-A Antigens on Leucaemic Cells.
Br. J. Haematol. 19 (1970) 493-498
- (85) Pellegrino, M.A., Ferrone, S. et al.: Expression of HL-A Antigens in Synchronized Cultures of Human Lymphocytes.
J. Immunol. 108 (1972) 573 - 576

- (86) Pellegrino, M.A. , Ferrone, S. et al.: Effects of Inhibitors of Macromolecular Synthesis on Cell Surface Expression of HL-A Antigens Transplant. Proc. 5 (1973) 91 - 94
- (87) Preud'homme, J.L., Neauport-Sautes, C. et al.: Independence of HL-A Antigens and Immunoglobulin Determinants on the Surface of Human Lymphoid Cells. Eur. J. Immunol. 2 (1972) 297 - 300
- (88) Rogentine, G.N. Yankee, R.A. et al.: HL-A Antigens and Disease. Acute Lymphocytic Leukemia J. Clin. Invest. 51 (1972) 2420-2428
- (89) Rood, J.J. van, Leeuwen, A. van et al.: The Serological Recognition of Transplantation Antigens in Man.
"Transplantation von Organen und Geweben" Internat. Symposium Bd.Homburg 6. - 8.10.1966. Thieme Verlag Stuttgart (1967) 71 - 79
- (90) Rood, J.J. van, Freudenberg, J. et al.: Eurotransplant Transplant. Proc. 3 (1971) 933-941
- (91) Sandberg, L. Thorsby, E. et al.: Evidence of a Third Sublocus within the HL-A Chromosomal Region.
Histocompatibility Testing 1970 Copenhagen, Munksgaard, 165 - 169
- (92) Schwenke, H.: Die Lymphozytenkultur und ihre Anwendungsmöglichkeiten
Z. f.ges. Innere Medizin 25 (1970) 1-10
- (93) Seigler, H.F., Gunnells, J.C. et al.: Renal Transplantation between HL-A Identical Donor-Recipients Pairs. Functional and Morphological Evaluation.
J.Clin. Invest. 51 (1972) 3200-3215
- (94) Simmons, R.L.: Histocompatibility and the Survival of the Fetus: Current Controversis.
Transplant. Proc. 1 (1969) 47-52
- (95) Singal, D.P., Naipaul, N. et al.: HL-A Genotype of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia.
Humangenetik 13 (1971) 234 - 237

- (96) Singal, D.P., Berry, R. et al.: HL-A Inhibiting Activity
in Human Seminal Plasma.
Nature New Biology 233 (1971) 61 - 62
- (97) Singal, D.P.: The Distribution of HL-A Leucocyte
Antigens in Indians.
Histocompatibility Testing 1972
Munksgaard, Copenhagen, 179 - 186
- (98) Solheim, E.G., Bratlie, A. et al.: Further Evidence of
a Third HL-A Locus.
Tissue Antigens 3 (1973) 439 - 453
- (99) Svejgaard, A. et al.: Subdivisions of HL-A Antigens.
Evidence of a "New" Segregant Series.
Histocompatibility Testing 1972
Munksgaard, Copenhagen, 465 - 473
- (100) Svejgaard, A., Thorsby, E. et al.: Genetics of the
HL-A System. A Population and
Family Study.
Vox Sang. 18 (1970) 97 - 133
- (101) Svejgaard, A., Hauge, M. et al.: HL-A Haplotype Fre-
quencies in Denmark and Norway.
Tissue Antigens 1 (1971) 184 - 195
- (102) Svejgaard, A., Hauge, M. et al.: HL-A Haplotypes and
Their Inheritance
Transplant. Proc. 3 (1971) 105 - 108
- (103) Svejgaard, A., Bratlie, A. et al.: The Recombination
Fraction of the HL-A System-Tissue
Antigens 1 (1971) 81 - 88
- (104) Terasaki, P.I.: Microdroplet Assay of Human Serum
Cytotoxins.
Nature 204 (1964) 998 - 1000
- (105) Thorsby, E. Helgesen, A. et al.: Repeated Platelet
Transfusions from HL-A Compatible
Unrelated and Sibling Donors.
Tissue Antigens 2 (1972) 397 - 404
- (106) Thorsby, E., Bratlie, A. et al.: HL-A Genotypes of
Children with Acute Leukemia.
Scand. J. Haemat. 6 (1969) 409 - 415

- (107) Thorsby, E. Engeset, A. et al.: HL-A Antigens and Susceptibility to Diseases. A Study of Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia, Hodgkin's Disease, and Childhood Asthma.
Tissue Antigens 1 (1971) 147 - 152
- (108) Tongio, M.M. Berrebi, A. et al.: A Study of Lymphocytotoxic Antibodies in Multiparous Women Having Had At Least Four Pregnancies.
Tissue Antigens 2 (1972) 378 - 388
- (109) Vogel, F. Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik
Springer Verlag, Berlin (1968)
- (110) Walford, Finkelstein et al.: Acute Childhood Leukemia in Relation to the HL-A Human Transplantation Genes.
Nature 225 (1970) 461 - 462
- (111) Yankee, R.A., Grumet, F.C. et al.: Platelet Transfusion Therapy. The Selection of Compatible Platelet Donors for Refractory Patients by Lymphocyte HL-A Typing.
New. Engl. J. Med. 281 (1969) 1208 - 1212
- (112) Yankee, R.A.: Importance of Histocompatibility in Platelet Transfusion Therapy.
Vox Sang. 20 (1971) 419 - 426
- (113) Yasuda, N., Kimura, M.: The Gene-Counting Method of Maximum Likelihood für Estimating Gene Frequencies in ABO and ABO-Like Systems.
Ann. Hum. Genet.Lond. 31 (1968) 409 - 420
- (114) Zervas, J.D., Delamore, A. et al.: Leucocyte Phenotypes in Hodgkin's Disease.
Lancet (1970) 634 - 635
- (115) Zusammenfassung des WHO Terminology Report
Histocompatibility Testing 1972
Munksgaard, Copenhagen, 3 - 5

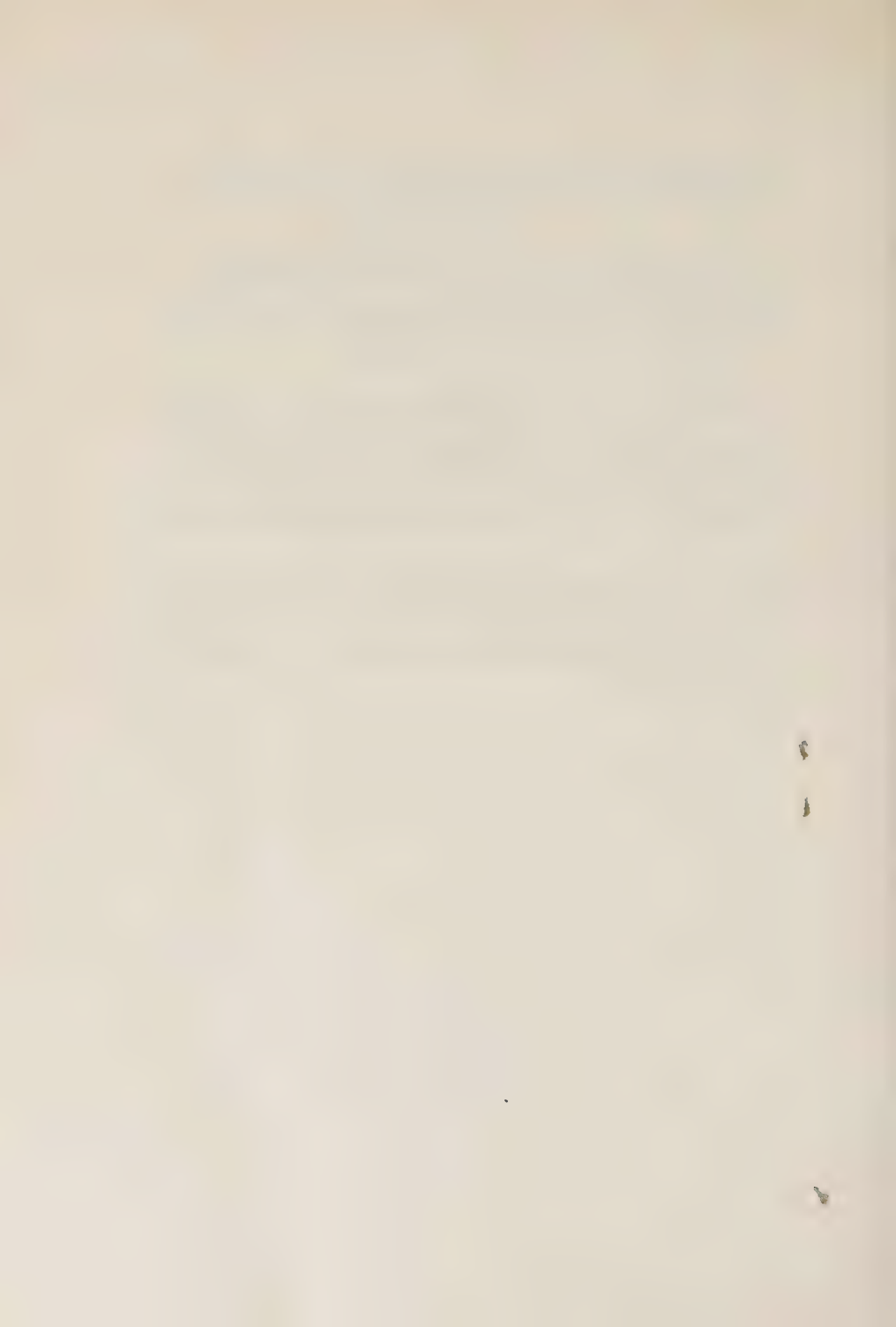


Herrn Professor Dr. J. Fischer danke ich für das Referat,
Herrn Professor Dr. W. Ohler für das Korreferat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Ltd. Medizinaldirektorin
Dr. A. Arndt-Hanser für die Überlassung des Themas, sowie
die mir stets gewährte Hilfe und Beratung.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Walter vom Anthro-
pologischen Institut der Universität Mainz, sowie Herrn
Professor Koller und Herrn Professor Berger für die bera-
tende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Befunde.

Frau Weber und Schwester Waltraud vom Immunhämatologischen
Labor der Transfusionszentrale danke ich für ihre Hilfsbe-
reitschaft und nette Zusammenarbeit bei der Durchführung
der Untersuchungen.



Lebenslauf

Am 19. Oktober 1948 bin ich, Ariane - Claudia Kristin Tzschoppe, geb. Traxel, als Tochter von Professor Josef Traxel, Kammer Sänger, und seiner Frau Elli, geb. Weislein, in Nürnberg gemeinsam mit meinem Zwillingbruder geboren, 1952 zog unsere Familie nach Stuttgart um. Dort besuchte ich von 1955 - 1959 die Kochenhof-Volksschule, anschließend von 1959 - 1967 das Hölderlingymnasium. Am 22.6.1967 bestand ich das Abitur und konnte mich am 9.10.1967 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz für das Studienfach Medizin immatrikulieren. Am 25.9.1968 bestand ich das Vorphysikum, drei Semester später, am 25.3.1970, das Physikum. Mein Medizinisches Staatsexamen legte ich nach weiteren sechs Semestern in Mainz am 29.6.1973 ab.

Vom September 1973 bis Februar 1974 war ich in der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz als Medizinalassistentin angestellt. Meine restliche Medizinalassistentenzeit leistete ich am Kreiskrankenhaus Münchberg (Oberfranken) vom Mai 1974 bis Januar 1975 ab. Die Approbation als Ärztin erhielt ich am 6.2.1975.

Am 28.2.1975 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. med. Manfred Tzschoppe. Im Juni 1975 zogen wir nach Neumarkt (Oberpfalz) um, wo ich zur Zeit als Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses arbeite.

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197